N° 79.

DES INJECTIONS HYPODERMIQUES

DE

SULFATE D'ATROPINE

ET DE LEUR EMPLOI DANS LE TRAITEMENT

DU CHOLÉRA

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 Décembre 1884

Par Albert POIZAT de GÉRENTE

Né à Avignon (Vaucluse)

Ancien Interne des Hôpitaux et du Dispensaire Municipal de Constantine (Algérie),
Ancien Interne des Hôpitaux de Toulon (1882),
des Hôpitaux de Nimes (Concours 1884),
Attaché au service des Ambulances civiles (Épidémie cholérique de Toulon 1884),

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

TYPOGRAPHIE ET LITHOGRAPHIE BOEHM ET FILS

ÉDITEURS DU MONTPELLIER MÉDICAL, DE LA REVUE DES SCIENCES NATURELLES,
IMPRIMEURS DE LA GAZETTE HEBDOMADAIRE DES SCIENCES MÉDICALES

1884.

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. J. BENOIT ✠ ✠..... DOYEN
COMBAL ✠ .....
GRASSET..... } ASSESSEURS

PROFESSEURS :

Pathologie externe.....	MM. BOYER ✠.
Accouchements.....	DUMAS ✠.
Clinique médicale.....	DUPRÉ ✠ C ✠.
Anatomie.....	BENOIT ✠ ✠.
Clinique médicale.....	COMBAL ✠ ✠
Clinique des maladies mentales et nerveuses....	CAVALIER ✠.
Physique médicale.....	MOITESSIER ✠.
Anatomie pathologique et Histologie.....	ESTOR.
Médecine légale et Toxicologie.....	JAUMES
Clinique chirurgicale.....	DUBRUEIL ✠.
Chimie médicale et Pharmacie.....	ENGEL.
Hygiène.....	BERTIN-SANS.
Pathologie interne.....	CASTAN.
Thérapeutique et Matière médicale.....	GRASSET.
Botanique et Histoire naturelle médicale.....	PLANCHON ✠ ✠.
Physiologie.....	LANNEGRACE.
Clinique chirurgicale (Chargé de Cours).....	SERRE.
Opérations et Appareils (Chargé de Cours).....	CHALOT.

MARTINS (O ✠) (O ✠) COURTY (✠), Professeurs honoraires.

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUES ANNEXES :

Clinique des maladies des enfants.....	MM. BATLLE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées..	GAYRAUD.
Clinique des maladies des vieillards.....	HAMELIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. JACQUEMET.	MM. CHALOT.	MM. BLAISE.
DE GIRARD.	BIMAR.	BAUMEL.
SERRE.	MOSSÉ.	VILLE.
ROUSTAN.	REGIMBEAU ✠.	GRANEL.
CARRIEU.	TÉDENAT.	
MAIRET.	DUMAS fils.	

M. F.-J. BLAISE, *Secrétaire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. LANNEGRACE, *président* ;
COMBAL, professeur ;
BIMAR, agrégé.
MOSSÉ, agrégé;

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MES COUSINS

Adolphe-Jean d'AUREL

René-Jean d'AUREL

Enseigne de Vaisseau.

A. POIZAT DE GÉRENTE.

A mon Oncle le Baron de GÉRENTE

A MA GRAND'MÈRE

La Baronne de GÉRENTE

A ma Cousine Madame C. BERTRAND

A mon Cousin BASTIDE

Ancien Juge au Tribunal Civil d'Avignon.

A mon Cousin Monsieur Rodolphe MOUNIER

Médecin principal de l'Armée en retraite,
Ancien Sous-Directeur et Professeur d'Anatomie au Val-de-Grâce,
Officier de la Légion d'Honneur.

A. POIZAT DE GÉRENTE.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur LANNEGRACE

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier

A Monsieur ESTOR

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

A Monsieur COMBAL

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Montpellier.

A Messieurs GRYNFELTT, SERRE et TÉDENAT

Professeurs Agrégés.

A Monsieur le Docteur DUNAL

Médecin accoucheur.

A. POIZAT DE GÉRENTE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

de Constantine, d'Avignon, de Toulon et de Nimes

A mes Collègues d'Internat

A MES MEILLEURS ET PLUS ANCIENS AMIS

Vicomte E. de SAINT-PRIEST d'URGEL

Étudiant en Droit.

Eugène PEILLARD

Lieutenant au 17e dragons,

et mon Cousin Félix MARTIN

Élève du service de Santé militaire.

A MES AMIS

LES DOCTEURS

CASSIN, DUBOURD, RAYMOND, GONTIER, MAQUET,
AURET, DERMONT, ESQUIVAR, ARNAL ET KEMPF

MEIS ET AMICIS

A. POIZAT DE GÉRENTE.

AVANT-PROPOS.

Arrivé presqu'au terme de nos études médicales, nous étions indécis sur le choix du sujet que nous devions traiter, lorsque éclata subitement l'épidémie cholérique à Toulon.

Dans la brillante leçon qui fut faite, par décision de la Faculté de Médecine de Montpellier, le 7 juillet dernier, sur le traitement du choléra, par M. le professeur Grasset, quelques mots attirèrent plus particulièrement notre attention.

Après nous avoir exposé combien devenait difficile l'absorption des agents thérapeutiques aussi bien que celle des agents nourriciers dans la période algide par les voies ordinaires, l'éminent Professeur recherche à quelles autres voies d'absorption on peut avoir recours, et aussitôt se présentent les injections sous-cutanées.

Après nous avoir parlé de la morphine et de son impuissance au fur et à mesure que l'algidité se prononce, M. Grasset ajouta :

« Devant l'insuccès de la morphine à la période dont nous parlons, M. Cunéo a alors essayé l'atropine..... l'injection était faite au creux épigastrique.... dix minutes après, le cœur battait avec plus de fréquence et d'énergie, le pouls devenait plus sensible, la température périphérique s'élevait (de 2° dans un cas); en somme, la réaction était manifestement facilitée : *C'est donc un moyen à essayer, le cas échéant.* »

Peu de temps après, une délégation médicale de professeurs et d'étudiants ayant été envoyée à Toulon, j'eus l'honneur d'en faire partie, et, attaché au service de l'ambulance de la place Louis Blanc, je pensais immédiatement à essayer moi-même les injections hypodermiques de sulfate d'atropine, à en constater les effets, l'uti-

lité, les indications et les contre-indications, et enfin les résultats obtenus.

C'est le fruit de nos observations, c'est l'exposé des idées personnelles que nous avons pu nous former, que nous présentons aujourd'hui à l'appréciation de nos Juges, dont nous réclamons toute la bienveillance.

Trop heureux serions-nous si nos idées recevaient leur approbation et si l'efficacité de notre traitement pouvait être reconnue et appréciée par eux ?

Ce travail, nous le reconnaissons, présentera beaucoup de lacunes, il paraîtra peut-être bien incomplet; on nous saura gré, nous l'espérons au moins, de ce que nous avons fait. Une plume plus autorisée que la nôtre le reprendra plus tard, nous n'en doutons pas, et le complétera, si toutefois il en paraît digne. Le seul but que nous ayons eu est de résumer l'état des connaissances actuelles sur la belladone et son alcaloïde, et l'emploi que l'on peut faire de cet agent thérapeutique dans le choléra.

Qu'il nous soit permis, avant d'entrer en matière, de remercier M. le professeur Lannegrace, qui nous a si gracieusement aidé de ses conseils, soit à Toulon, soit ici. Remercions aussi M. le professeur Estor, et que MM. Combal et Grynfeltt veuillent bien agréer l'assurance de toute notre gratitude pour la bienveillance qu'ils nous ont témoignée, et pour leurs conseils, qui ont guidé nos pas pendant tout le cours de nos études médicales.

Notre excellent ami M. le Dr Rouch a bien voulu nous communiquer et nous céder quelques-unes des observations qu'il a lui-même recueillies. Nous ne saurions ici l'oublier ; qu'il veuille bien croire à toute notre reconnaissance.

DIVISION DU SUJET.

Notre travail, ainsi que l'indique le titre, est divisé en deux parties.

Dans la *première*, nous étudierons la belladone et son alcaloïde l'atropine.

Employés par la méthode endermique ou en injections sous-cutanées, les effets physiologiques sur la circulation, la respiration et le système névro-musculaire sont identiques, avec une intensité plus grande dans le second procédé. L'action analgésique et les autres applications thérapeutiques de ce médicament seront ensuite successivement examinées.

L'agent thérapeutique et son mode d'administration une fois connus, nous parlerons dans la *seconde partie* de son emploi dans le choléra.

Après avoir cité les travaux récents sur cette question, nous exposerons les recherches que nous avons faites nous-même et nos observations personnelles ; ce qui nous permettra de tirer quelques Conclusions.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0071

DES INJECTIONS HYPODERMIQUES

DE

SULFATE D'ATROPINE

ET DE LEUR EMPLOI

DANS LE TRAITEMENT DU CHOLÉRA

PREMIÈRE PARTIE.

Belladone et Atropine.— Étude physiologique.

CHAPITRE PREMIER.

BELLADONE ET ATROPINE.

Le principal représentant du groupe pharmacologique des Solanées vireuses, on peut le dire, est aujourd'hui la Belladone.

En effet, dès l'antiquité la plus reculée elle paraît avoir été employée. Les Romains et les Grecs s'en servaient pour calmer les douleurs des affections cancéreuses, les Égyptiens pour se procurer le sommeil et les Syriens pour chasser leurs idées tristes. Son nom lui vient, dit-on, de l'usage qu'en faisaient les

charlatans et les magiciens du moyen-âge pour la fabrication de certains cosmétiques dont se servaient les dames italiennes, d'où son appellation de *bella dona Italiæ ac Venetis*. Au XVI^e^ siècle, on la voit, avec les autres solanées vireuses, employée comme analgésique. Ce fut surtout à ce moment, et dans la suite pendant tout le XVII^e^ siècle, que la belladone fut surtout mise en avant pour ses propriétés anticancéreuses, et ce n'est que vers la fin du XVIII^e^ siècle et au commencement de celui-ci que l'on reconnut les propriétés merveilleuses de cette plante.

C'est à Van Swieten [1] que revient l'honneur d'avoir découvert l'action de la belladone sur la pupille, et c'est Marchan, médecin distingué de Nimes, qui le premier, en 1784, fit entrevoir les applications que l'on pourrait faire des propriétés de cette solanée en oculistique.

Ce n'est que plus tard, en 1825, que Brand parvint à isoler le principe actif de la belladone et lui donna le nom d'atropine. A partir de ce moment s'ouvre une ère scientifique nouvelle pour les Solanées et leurs alcaloïdes. Alors eurent lieu les belles expériences de Kundes, de Brande, de Geiger et de Hess, confirmant les effets de l'atropine sur les animaux, expériences que contrôlèrent plus tard Stuart Cooper et Bouchardat. Enfin, au commencement de ce siècle et depuis, nombre de physiologistes et de médecins ont fait des recherches sur l'alcaloïde de la belladone. Citons entre tous Cl. Bernard, Warthon Sones, Schroff, Botkin (de Saint-Pétersbourg), Vertheim, Schiff, Lemattre, Trasbot et Meuriot.

[1] Commentaria in Boerhaavi Aphorismos, en 1770.

DE L'ATROPINE.

L'ATROPINE, nous le savons, est le principe actif de la belladone ; cet alcaloïde fut préparé pour la première fois par Mein, Geiger et Hess, en 1833. Plus tard, Brande retira aussi de la belladone la *pseudotoxine*, et Lübekind la *belladonine;* mais ces deux substances ont bien moins d'importance que l'atropine, soit à cause de leur faible proportion, soit par la moindre intensité de leurs effets toxiques. On trouve l'atropine dans toutes les parties de la belladone, fruits, feuilles et racines; on la trouve aussi dans une autre solanée vireuse, la mandragore.

En chimie organique, la formule de l'atropine est $C^{17}H^{23}AzO^3$; elle cristallise en aiguilles qui sont multicolores, soyeuses et réunies en aigrettes. Elle se combine facilement avec les acides pour former des sels nombreux dont les plus importants sont le sulfate, le chlorhydrate, l'acétate, le tartrate et le valérianate. Le premier et le dernier sont les deux seuls employés en médecine, et le sulfate surtout est celui dont on se sert le plus communément. L'atropine est très soluble dans l'alcool, peu dans l'éther; elle fond à 90°, se volatilise à 140°. Le sulfate d'atropine, qui est une poudre blanche et fine, est facilement et complètement soluble dans l'eau. C'est le sel dont nous nous sommes servi pour les essais thérapeutiques que nous avons faits.

CHAPITRE II.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE LA BELLADONE ET DE L'ATROPINE.

Les propriétés physiologiques de la belladone et de l'atropine étant les mêmes, nous les étudierons dans un même chapitre.

Nous n'avons pas à nous occuper ici des effets physiologiques de l'alcaloïde de la belladone sur la pupille, ni de ses emplois en oculistique. Nous allons simplement exposer quelle est l'influence qu'elle peut exercer sur la circulation et la respiration, et par suite sur la chaleur animale, puis sur le système névro-musculaire.

Des expériences remarquables furent faites par Bouchardat, Stuart Cooper, Meuriot et Fraser, qui constatèrent l'action de l'atropine sur l'*appareil circulatoire*. D'après eux, cet alcaloïde produisait invariablement une accélération remarquable des battements du cœur, et, après eux, G. Sée fut tellement frappé par les phénomènes qui se produisaient dans les artérioles et les veines de petit calibre, qu'il n'hésita pas à présenter l'atropine comme un *médicament vasculaire*. Bien avant eux, Schroff avait expérimenté la chose sur plus de 1200 sujets et, dans ce nombre considérable d'observations qu'il avait recueillies, avait constaté qu'après l'absorption à dose thérapeutique d'atropine, il se produisait de prime abord un léger ralentissement de la circulation; mais, immédiatement après, devenait manifeste une accélération que constatèrent plus tard Bouchardat et G. Sée, et cette accélération se produisait d'autant plus vite que les doses absorbées étaient plus fortes.

Dans le chapitre sur l'action de l'atropine seule sur la circulation de la grenouille, M. le professeur Grasset examine d'abord

les résultats obtenus par les auteurs antérieurs. Pour Nothnagel et Rossbach notamment, sous l'influence de très petites doses d'atropine et, au début, de l'action de doses plus élevées, il se produit, surtout chez l'homme, mais aussi sur les animaux, un ralentissement passager des contractions cardiaques. Chez les grenouilles, on peut voir le cœur s'arrêter en diastole pendant un temps assez long... Ce ralentissement du pouls n'est jamais que momentané, et il ne se présente pas même d'une manière constante ; il ne constitue donc pas un caractère essentiel de l'empoisonnement par l'atropine. Les deux symptômes qui caractérisent cet empoisonnement sont : l'accélération énorme des contractions cardiaques et l'ascension de la pression sanguine...

M. le professeur Grasset expose ensuite les résultats de ses expériences personnelles. Il a fait agir l'atropine de trois façons : 1° sur le cœur ; 2° en l'injectant sous la peau ; 3° en l'introduisant à la fois par la plaie précordiale et par le tissu cellulaire sous-cutané.

Quel que soit le mode d'absorption, il s'est toujours servi de la seringue hypodermique, soit pour instiller sur le cœur, soit pour injecter sous la peau.

Il a employé trois solutions de sulfate d'atropine, une à 1/10e, l'autre à 1/100e, et une troisième à 1/2000e. Le contenu de la seringue pesant 1 gram., la seringue de la première solution contient 0,1 de sulfate d'atropine, la seringue de la deuxième en contient 0,01, et la seringue de la troisième en contient 0,0005. La tige de la seringue portant vingt divisions, chaque division vaut : 0,005 avec la première solution, 0,0005 avec la deuxième, et 0,000025 avec la troisième. Enfin, comme il y a à peu près cinq gouttes à chaque division, la gouttelette vaut environ : 0,001 avec la première solution, 0,0001 avec la deuxième solution, et 0,000005 avec la troisième.

Les doses essayées ont été très variées, dit-il plus loin dans ses conclusions, depuis 5 millièm. de milligr. jusqu'à 2 milligr.

et demi pour chaque injection. La résistance des grenouilles a été très variable, puisqu'une (exceptionnelle) a succombé à 2 milligr., tandis qu'une autre a pu recevoir 25 milligr. sans mourir.

L'effet capital, caractéristique, a été le ralentissement du pouls ; ralentissement plus ou moins accentué suivant les cas, jamais bien considérable. Il a été, suivant les cas, de 3, 4, 8, 12, 14, 16, 20, 25, 26, 32 pulsations, une seule fois de 44.

Cet abaissement est en général graduel; il met un certain temps à atteindre son maximum, et ne présente rien de la brusquerie observée avec l'émétine.

Une seule fois (et c'est après l'injection hypodermique), il n'y a pas eu ralentissement : le pouls a été au contraire accéléré et s'est constamment maintenu au-dessus du chiffre initial. — Une autre fois il n'y a eu ni ralentissement ni accélération.

Quelquefois l'abaissement a été précédé d'une légère amélioration (2 à 4 pulsations).

Une fois l'abaissement produit, le pouls peut ou non rester stationnaire un certain temps ; puis il remonte graduellement vers le chiffre initial, que le plus souvent il n'atteint pas complètement, mais dont il se rapproche beaucoup.

Quand on commence des instillations successives semblables, on voit se produire une série de fois la même suite de phénomènes. Souvent le ralentissement devient plus marqué à la deuxième qu'à la première instillation, et à la troisième qu'à la deuxième. Mais les choses ne vont pas ainsi indéfiniment. Une seule fois il a constaté, immédiatement après l'application d'atropine, l'arrêt momentané du cœur en diastole, que Rossbach et Frohlich ont signalé et qu'ils paraissent avoir observé plus souvent que lui.

Les mêmes auteurs signalent la conservation de l'énergie cardiaque et même l'augmentation d'amplitude des contractions. Il a noté aussi le fait dans quelques-unes de ses expériences ;

mais il ne lui a pas paru aussi constant que semblent le dire Rossbach et Frohlich.

Dans une de ses expériences, en effet, l'énergie des contractions a diminué en même temps que le pouls s'accélérait ; dans d'autres cas, cette énergie a aussi diminué au bout d'un certain temps.

« On peut dire que la règle la plus générale est la conservation de l'amplitude, quelquefois et le plus souvent son exagération...

» On remarquera l'opposition entre le ralentissement et les modifications dans la contraction au point de vue des doses. Plus les instillations se répètent, plus les troubles de la contraction deviennent profonds, tandis que le ralentissement ne s'accroît plus après un certain nombre d'instillations, malgré leur répétition continuée. »

Mais, considérant plus loin l'action combinée de l'atropine et de l'émétine, il résume ainsi ses recherches :

« De tout cela, il nous paraît résulter nettement que l'atropine réaccélère le cœur de la grenouille ralenti par l'émétine. » Comparant ces conclusions avec les précédentes, il fait remarquer ce fait curieux : c'est que d'un côté l'atropine est incapable d'accélérer le cœur d'une grenouille saine, que le plus souvent même elle le ralentit, et que d'autre part elle accélère le cœur d'une grenouille ralenti par l'émétine. En d'autres termes, l'atropine et l'émétine, prises isolément, semblent avoir sur le cœur sain de la grenouille une action plutôt synergique qu'antagoniste ; et cependant, quand on les superpose, elles agissent en antagonistes, puisque l'atropine réaccélère le cœur ralenti par l'émétine.

Tant il est vrai, ajoute-t-il, que les actions thérapeutiques (c'est-à-dire sur l'organisme malade) d'un médicament ne peuvent pas se déduire toujours de ses actions physiologiques (c'est-à-dire sur l'organisme sain).

Au début de son action, l'atropine augmente la *sécrétion urinaire*, mais cette diurèse ne reconnaît pas le même mécanisme que celui produit par les autres diurétiques, tels que la digitale ; elle est plutôt due à l'excitation produite par le passage de l'alcaloïde à travers la glande rénale, qu'elle excite.

Dumesnil, Demarquay et Lecointe signalent, avec les doses faibles d'atropine, un accroissement de la température qui peut aller jusqu'à 4°, tandis que les doses fortes produiraient une diminution de 1° à 3°.

En pathologie générale, lorsque l'on parle de la puissance pharmaco-dynamique d'un agent thérapeutique, il faut considérer les effets positifs et les effets négatifs d'un médicament; en un mot, les effets directs et les effets indirects. Pour les agents toxiques généralement, ces effets sont inverses, et c'est ce qu'on appelle action et réaction. Ainsi, pour l'hydrothérapie, on obtient, au moment même de l'application, une contraction de la peau, du tissu dartoïde, des capillaires, des frissons, une gêne respiratoire très grande, une sorte d'arrêt de la circulation périphérique à cause de la contraction des parois des capillaires ; ce sont là ce que l'on appelle les effets positifs et directs. Mais, bientôt après, ces premières impressions passent, la peau rougit, s'échauffe, et l'on éprouve un sentiment de bien-être général. Nous ne pouvons mieux faire comprendre l'action de la belladone et de son alcaloïde sur le système circulatoire : son action est tout à fait analogue.

Du côté de la respiration, au début, on n'a jamais constaté de ralentissement, comme pour le système circulatoire, mais au contraire on a toujours observé une accélération manifeste dans les expériences physiologiques que l'on a faites sur les animaux qui supportent très bien la belladone, et même chez l'homme.

Ayant constaté et admis les effets de l'atropine sur la circulation et la respiration, il ne nous sera pas difficile d'en trouver le

retentissement, ou plutôt la résultante, sur la chaleur animale. En effet, à la période de ralentissement des battements cardiaques correspondra un léger abaissement de la température ; mais aussitôt, avec l'accélération de ces mouvements et des mouvements respiratoires, coïncidera une élévatien de température notable.

Voyons maintenant quelle est l'action de la belladone sur le système névro-musculaire. Il est reconnu que, de tout temps, la belladone a été employée comme analgésique. En effet, l'on sait qu'après l'ingestion d'une assez faible quantité d'atropine la sensibilité se trouve notablement diminuée, ce qui l'a fait considérer comme un agent névro-musculaire, d'où son emploi contre les douleurs cancéreuses vives, les névralgies, les sciatiques, etc. Elle agit d'une manière évidente sur l'encéphale ; à faible dose, elle diminue la sensibilité ; à haute dose, elle la détruit complètement.

Les effets de l'atropine, dit Meuriot, varient suivant les espèces. C'est surtout pour l'homme qu'elle est un poison violent. Les effets en diffèrent suivant les doses employées : De petites doses d'atropine accélèrent les mouvements du cœur et augmentent la tension du sang ; des doses toxiques font tomber la tension et ralentissent le cœur. A petite dose, l'atropine augmente la tonicité des fibres musculaires des vaisseaux ; à dose toxique, elle la diminue ou la détruit même. A petite dose, elle accélère la respiration ; à dose toxique, elle la ralentit. A petite dose, elle augmente les fonctions excito-motrices de la moelle ; à dose toxique, elle exagère le pouvoir réflexe au point de produire des convulsions. Les petites doses augmentent la température, les doses toxiques la diminuent.

CHAPITRE III.

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA BELLADONE ET DE L'ATROPINE.

La principale action de la belladone et de l'atropine est l'action analgésique, c'est-à-dire la propriété de supprimer ou d'atténuer la douleur.

Leur indication, dit Fonssagrives, est posée dans l'immense majorité des maladies, la douleur étant le symptôme commun de presque toutes. L'analgésie est générale ou locale suivant que le médicament qui combat la douleur n'agit sur le point douloureux que par le détour circulatoire ou suivant qu'il lui est directement appliqué.

Les applications locales, qui nous intéressent surtout, peuvent être faites avec l'extrait alcoolique de belladone ramolli étendu sur le point douloureux, ou glycérolé d'extrait de belladone au tiers et au quart (Trousseau), ou bien avec l'atropine en injections hypodermiques.

Depuis quelques années, disent Trousseau et Pidoux (*Thérapeutique et matière médicale*, 8e édition, 1869, pag. 199), l'atropine est utilisée d'une manière heureuse par la méthode nouvelle des injections sous-cutanées, autrement dite méthode hypodermique.

Cette méthode est due, comme on le sait, au Dr Alex. Wood (d'Édimbourg), 1853-55. Dans le principe, on employait pour ces injections, que l'on pratique au niveau de la branche nerveuse affectée de névralgie, diverses substances narcotiques, telles que la teinture acétique d'opium, la morphine et l'atropine; mais aujourd'hui il est à peu près généralement reconnu que, de

toutes ces substances, l'atropine est celle qui jouit de la plus grand efficacité.

C'est M. le Dr Béhier qui, le premier, a importé en France cette nouvelle méthode, et il est juste d'ajouter que, grâce à son travail intéressant présenté à l'Académie, il a le mérite de l'avoir fait prendre immédiatement en très sérieuse considération parmi nous. Un peu plus tard, quelques autres médecins, parmi lesquels nous citerons particulièrement MM. Becquerel et Hérard, vinrent confirmer par leurs observations les heureux résultats obtenus antérieurement ; de plus, en démontrant l'innocuité presque constante des injections médicamenteuses, tant dans leurs effets locaux que généraux, ils réussirent à dissiper certaines préventions qui s'étaient produites dès le principe, et de ce moment cette précieuse méthode fut définitivement acquise à la thérapeutique.

Béhier emploie une solution de sulfate d'atropine dans la proportion de 30 centigram. pour 30 gram. d'eau distillée, ce qui donne exactement 2/10 de milligram. de sel par chaque goutte de la solution. Il se sert de la petite seringue de Pravaz.

Encouragés par les tentatives de MM. Gubler, Moutard-Martin, Courty, etc., presque tous les médecins emploient aujourd'hui d'une manière générale les injections sous-cutanées, et en particulier les injections d'atropine: en France, Béhier, Courty, Becquerel, Hérard, Trousseau ; en Angleterre, Olivier, Bonnar, Ch. Hunter. B. Bell, etc.

Introduite par cette voie, l'atropine doit être administrée à la dose de 1 à 6 milligram. La solution la plus commode à employer pour cela est celle de M. Béhier, au centième ; elle donne un demi-milligram. par goutte de 5 centigram.

Un des plus heureux effets des injections sous-cutanées est de guérir des contractions musculaires consécutives à des attaques d'hystérie.

Dujardin-Beaumetz (*Union médicale*) recommande la solution suivante :

Chlorhydrate de morphine.....	0gr,10
Sulfate neutre d'atropine.....	— 1
Hydrolat de laurier-cerise.....	20 —

on injecte la totalité de la seringue, soit un demi-centigram. de morphine et un demi-milligram. d'atropine.

L'eau de laurier-cerise conserve la solution, il ne s'y développe pas ainsi de champignon.

Le manuel opératoire de l'injection hypodermique[1] est des plus simples. On introduit à travers la peau, dans le tissu cellulaire sous-cutané, la canule trocart ou l'aiguille tubulée ; on la visse ou on la fixe sur le corps de la pompe ; on fait avancer le piston dans le corps de pompe d'autant de divisions qu'on veut injecter de gouttes de la solution dans la couche hypodermique. Il faut ajouter trois ou quatre gouttes à la quantité que l'on veut injecter pour le contenu de la canule ou de l'aiguille tubulée.

Depuis que Béhier a introduit en France la méthode des injections sous-cutanées, qu'il l'a régularisée par la précision du dosage; depuis que les expériences physiologiques de Cl. Bernard ont mis nettement en lumière les avantages de ce mode d'introduction des médicaments actifs, plusieurs praticiens y ont journellement recours. M. Jousset[2] a heureusement résumé ces travaux dans une Thèse dont voici les conclusions les plus pratiques :

« Le tissu cellulaire sous-cutané, grâce à son réseau capillaire, absorbe rapidement les liquides qui y sont injectés ; les physiologistes ont donc tout avantage, au lieu de faire ingérer à un animal un poison que le plus souvent il rejette et vomit quelques instants après, à le lui introduire en solution concentrée sous la

[1] Lasègue ; De la médication hypodermique, Revue critique. (Arch. gén. de Méd., janvier 1866, pag. 80.)

[2] Jousset de Bellesme ; Pharmacologie des injections sous-cutanées, 1866.

peau. Aussi a-t-on été graduellement conduit à cette pratique dans les opérations de laboratoire ; on a ainsi remarqué qu'en se plaçant dans des conditions identiques, on obtient la plus grande régularité et la plus grande constance dans les résultats de l'injection sous-cutanée, à tel point qu'on peut être à peu près sûr, avec une dose déterminée, de produire un effet constant, et cela dans un espace de temps très court.

C'est là, en peu de mots, la raison d'être des injections sous-cutanées dans leur application à la thérapeutique.

Pour la fixation des doses du médicament à employer, elles *doivent toujours être moindres* que si le médicament était ingéré en potion ou en pilules ; la raison d'être en est très simple. L'absorption sous-cutanée étant plus sûre et plus rapide, il y a plus de substance active réellement introduite, réellement agissante ; il faut donc une moindre dose que si l'on donnait le médicament en potion, car, dans ce dernier cas, une partie échappe à l'absorption et se trouve rendue avec les excrétions.

Cette méthode physiologique, aussi simple que rationnelle, s'est étendue et généralisée dans ces derniers temps. La liste des médicaments injectés sous la peau est très longue. Les injections sous-cutanées sont destinées à devenir le seul mode d'administration de ces substances toxiques, si actives, si puissantes sur l'organisme, les meilleures et les plus sûres armes dont la thérapeutique puisse disposer.

CHAPITRE IV.

ASSOCIATION DE LA MORPHINE A L'ATROPINE.

On sait que l'atropine dilate la pupille, que la morphine la contracte ; que l'atropine fait resserrer les capillaires du mésentère de la grenouille et que la morphine les dilate. Mais la mort résulte-t-elle de la contraction ou de la dilatation excessive et généralisée de ces vaisseaux ? On l'ignore. Parce qu'un médicament fait disparaître un accident produit par un autre médicament, on ne peut dire que l'action toxique du premier est annihilée par celle du second. Il est très possible que la toxicité de l'atropine et de la morphine soit sous la dépendance d'une tout autre série de phénomènes encore inconnus.

Ce qu'il y a de certain, c'est que la présence de la morphine dans les viscères n'est pas annihilée par celle de l'atropine, qui est douée de propriétés opposées, comme cela arrive par exemple pour l'acide sulfurique et la potasse. Les réactions chimiques des deux alcaloïdes permettent de les retrouver, et leurs actions physiologiques se traduisent par leurs caractères propres dans les expériences faites sur les animaux avec les produits extraits du cadavre.

Ces considérations importantes ont conduit MM. Boutmy et Brouardel à formuler ainsi, quant à la morphine et à l'atropine, la question de l'antagonisme. « Un certain nombre des accidents produits par l'un de ces alcaloïdes est précisement inverse de celui que produit l'autre; *il est donc rationnel d'essayer de limiter les effets toxiques de l'un par l'emploi de l'autre. Mais aller plus loin et conclure d'une indication pratique* à une doctrine générale, serait préjuger une question de toxicologie que l'on entrevoit à peine aujourd'hui: celle de la cause directe de la mort par la morphine et l'atropine.

Déjà, dans une séance de février 1883 à la Société des Sciences médicales de Lyon, M. Aubert exposa le résultat des recherches qu'il avait faites sur les *injections d'un mélange d'atropine et de morphine* avant et après le repas. Sur 15 hommes, il a fait des injections de cette nature renfermant 0,01 centigr. de morphine environ et dans un intervalle de 10 à 60 minutes après le repas: 2 malades seulement eurent des nausées sans vomissements, les 13 autres n'eurent rien du tout et ne s'aperçurent de rien.

Sur 6 hommes, il a fait ces injections avant le repas dans un espace de temps analogue : un seul a vomi, l'autre a eu la tête lourde, les 4 autres n'éprouvèrent aucun accident. Quoique ces expériences fussent faites sur des hommes, nous dit M. Aubert, elles n'en sont pas moins remarquables si on les compare à celles de Trousseau, qui, en employant la morphine seule et deux heures après le repas, eut des accidents dans les deux tiers des cas. En employant ce mélange comme anesthésique, ajoute-t-il, on a beaucoup moins de vomissements qu'avec l'éther ou le chloroforme isolé. Ainsi donc, Aubert avait déjà constaté cet effet de l'atropine contre les vomissements ; mais pourquoi l'associait-il avec la morphine et comment agissaient ces deux substances que l'on regarde aujourd'hui comme l'antidote l'une de l'autre ? C'est ce que nous ne saurions expliquer.

Fonssagrives, dans son chapitre sur les Antagonistes, a placé en tête l'opium et la belladone, une des formes de l'antidotisme, pour se servir du mot de Gubler, qui a étudié avec soin l'antagonisme toxique.

« Les caractères du *thébaïsme*, dit-il, quand ils sont très accentués, peuvent être ramenés aux suivants : sensation de torpeur cérébrale, somnolence, engourdissement de la sensibilité, pâleur, enchaînement progressif des sens, de l'intelligence, de

[1] De l'atropine contre les vomissements. (Expériences d'Aubert, de Lyon.)

la respiration et de la circulation ; atrésie pupillaire ; au début, nausées, vomissements ; urines rares, sueurs profuses avec éruptions sudorales. »

Les caractères de l'*Atropisme* sont les suivants : céphalalgie, vertiges, excitation cérébrale, délire halluciné, convulsibilité, mydriase amaurotique ; diminution de toutes les sécrétions, sauf de la sécrétion urinaire ; sécheresse de la gorge, soif, pas de vomissements ; peau sèche, éruptions scarlatiniformes.

La question de l'antagonisme de la belladone et de l'opium a été et se trouve encore vivement controversée. Brown-Sequard, Erlenmayer, Fraigniaud, mais surtout Harley, ont nié que cet antagonisme existât ; Gubler et Labbei, dans une savante étude critique (Gubler et Labbei, *De l'Antidotisme ou de l'Antagonisme médicamenteux*, in *Bulletin de Thérap.*, 1873, tom. XCIV, pag. 516), ont formulé des conclusions plus que dubitatives : « En résumé, disent-ils, l'antidotisme qui nous occupe ne ressort ni des faits cliniques ni des expériences sur les animaux. Faut-il donc nier absolument l'antagonisme entre l'opium et la belladone ? Non, sans doute ; seulement l'antagonisme est partiel, tandis que les effets synergiques ou auxiliaires sont plus étendus. » Cette opinion ne saurait, au sens de Fonssagrives, effacer l'impression des cas, nombreux déjà, dans lesquels l'atropisme a rétrocédé brusquement sous l'influence de l'imprégnation de l'économie par la morphine. Le Dr Baldomero Sinio a vu 1gr,20 de laudanum modifier très favorablement les accidents d'un atropisme dû à l'injection de 30 gram. de feuilles de belladone. Le Dr Wilson a relaté le cas d'une femme chez laquelle un empoisonnement par l'opium céda à une injection hypodermique d'atropine. George a vu, dans un empoisonnement par 20 gram. de laudanum, une potion de 5 gram. de teinture alcoolique de belladone arrêter les accidents ; mais il y avait eu des vomissements spontanés, et du café à haute dose avait été administré, etc.

La pratique des injections hypodermiques a permis de constater plusieurs fois que, quand du morphinisme ou de l'atropisme en étaient la conséquence, l'atropine ou la morphine les dissipaient elles-mêmes rapidement. Il dirait volontiers que cet antidotisme est bien démontré par l'imprégnation légère, par l'un ou l'autre de ces deux poisons, mais que, quand les doses sont fortes et manifestement toxiques, l'antidotisme est bien moins prouvé et demande à être vérifié par des expériences plus nombreuses et plus concluantes. En tout cas, il ne faudrait pas, confiant dans l'action de ces antidotes, borner là le traitement : l'expulsion du poison, les antidotes chimiques et le traitement de la maladie toxique sont de rigueur, absolument comme si l'antidotisme physiologique n'existait pas. La possibilité d'introduire l'atropine ou la morphine par voie d'injection hypodermique permet d'ailleurs aisément la combinaison de ces moyens divers. »

Pour Dujardin-Beaumetz, si l'on considère les usages de la belladone comme tonique vaso-moteur, l'atropine trouve son emploi dans les névralgies congestives, dans les congestions, dans les convulsions toniques et cloniques (ex. tétanos, épilepsie ou dans des symptômes de collapsus). D'après Reinhard Weber (in *Philadelphia medical Times*, 2 février 1878), dans le collapsus qui accompagne si fréquemment les affections de l'abdomen, la belladone relèverait le cœur, réchaufferait les extrémités couvertes de sueurs froides et visqueuses. Quand on aurait en vain essayé l'alcool, le camphre, le musc, etc., un centigr. à un centigr. et demi d'extrait de belladone relèverait le pouls et la chaleur périphérique préalablement abaissée par la dilatation des artérioles et des capillaires de l'abdomen, état dû à la parésie du plexus solaire et des vaso-moteurs qui en émergent. Ajoutons qu'à haute dose, et toujours d'après le même auteur, la belladone produirait un effet opposé.

Il ajoute que la belladone peut être considérée comme un agent thérapeutique d'une grande valeur dans le *collapsus du choléra.*

Certains médecins veulent qu'on la donne jusqu'à dose toxique, c'est-à-dire effet pupillaire et exanthème scarlatineux ; d'autres, au contraire, s'efforcent d'atténuer les effets de cette substance, soit en la donnant à dose plus faible, soit en l'associant à l'opium.

Si nous énumérons les *usages de la belladone* en ce qui concerne notre sujet, dit-il, nous voyons :

1° Par la faculté qu'elle possède de réduire ou de supprimer les sécrétions, l'atropine peut rendre des services dans les flux de salive et d'urine, dans la diarrhée catarrhale ; c'est un moyen d'atténuer les pertes éprouvées par ceux qu'épuise une entérorrhée ou un flux muqueux bronchique. C'est alors l'action *hypocrinique* qui domine.

2° En qualité de relâchant musculaire ou d'hypocinétique, l'atropine peut servir, de même que la belladone, à diminuer le spasme de l'intestin. Les succès obtenus par Bretonneau dans les vomissements nerveux et surtout dans les vomissements incoërcibles des femmes grosses sont de cet ordre. Béhier emploie beaucoup les injections hypodermiques d'atropine dans ces cas.

3° Comme tonique vaso-moteur, on l'emploie dans les affections des centres nerveux cérébro-spinaux caractérisées par des phénomènes d'excitation : douleurs, spasmes, convulsions ; ou par des symptômes de *collapsus* : engourdissement de la sensibilité, torpeur, paralysie du mouvement.

On voit, sous l'influence de cet alcaloïde, la douleur, l'engourdissement et la contraction des extrémités céder parfois assez rapidement.

4° L'action stupéfiante est mise à profit contre les affections

douloureuses, spasmodiques, convulsives, telles que les névralgies, les gastralgies, la colique de plomb, la colique des pays chauds.

Gaudrez, dans sa Thèse sur les *Injections hypodermiques dans les névralgies*, cite les exemples suivantsde l'emploi de la belladone dans les coliques hépatiques et les coliques de plomb.

Coliques hépatiques. — X..., Thérèse, 42 ans, domestique, se présente à l'hôpital, atteinte d'un ictère survenu il y a trois semaines, sans que la malade sache à quoi le rattacher.

Dix jours après, elle fut prise subitement de douleurs vives dans l'hypochondre droit, s'étendant presque dans le dos. Une injection de dix gouttes d'atropine pratiquée un peu au-dessus et en dedans de l'omoplate rendit la douleur moins anxieuse et calma la malade.

Coliques de plomb. — X..., François, 38 ans, peintre en bâtiments, entre à l'hôpital le 18 juillet, pour des coliques de plomb qui le torturent depuis huit jours.

Une première fois, une injection d'atropine est pratiquée près de l'ombilic ; elle est suivie d'étourdissement, sans changement appréciable dans la douleur. Le 20 juillet, une seconde injection rend le malade presque fou ; il ne sait plus retrouver son lit, et veut se coucher dans celui de ses voisins. Les douleurs sont bien moins violentes. Le 21 juillet, troisième injection, toujours auprès de l'ombilic, laquelle apporte un grand calme, beaucoup plus appréciable encore que précédemment dans l'état du malade. Ce dernier n'a pas eu de garde-robes ; ce n'est donc pas à elles qu'on peut attribuer l'amélioration. Le 22, les douleurs apparurent ; le malade fut soumis au traitement de la Charité.

Les principales applications de la belladone et de l'atropine ont trait aux affections dans lesquelles il y a à lutter contre l'élément spasme ; cette énumération est suffisante pour le prouver.

Résumant cette première partie de notre travail, nous voyons que la belladone et l'atropine administrées par la méthode endermique ou par le procédé des injections hypodermiques produisent des phénomènes complexes, identiques.

L'action sur la circulation est la plus importante.

1° Du côté des *vaisseaux*, on a, suivant la dose et la durée d'action, des phénomènes inverses : d'abord augmentation de la tonicité artérielle et accélération de la circulation, puis paralysie des vaisseaux et ralentissement du cours du sang avec des stases veineuses et artérielles comme conséquence (Meuriot).

L'élimination se faisant surtout par les reins et par les muqueuses, elles sont, dès le début, sèches et d'une rougeur plus ou moins intense, surtout la muqueuse bucco-pharyngienne. Cette rougeur s'accompagne de chaleur, d'une sensation d'âcreté dans la gorge, de dysphagie, de perte du goût, de céphalalgie, de raucité de la voix et quelquefois d'aphonie ; du côté des muqueuses vésicale et intestinale, l'action de la belladone se traduit par de la dysurie, de la strangurie, des épreintes et des coliques.

La peau, pâle et sèche au début, devient plus tard rouge et couverte de sueurs abondantes.

2° Du côté du *cœur*, les effets sont diamétralement opposés suivant la quantité de substance absorbée : de faibles doses accélèrent les battements du cœur et augmentent la pression artérielle ; des doses élevées et toxiques font baisser la pression et ralentissent le cœur.

Ces troubles circulatoires déterminent eux-mêmes des troubles de la température et des sécrétions : à faible dose, il y a augmentation de 2 à 3° ; un abaissement de 4 à 5° à doses toxiques. Les sécrétions sont toutes plus ou moins diminuées, sauf la sécrétion urinaire ; il y a sécheresse de la peau et des muqueuses.

3° Du côté de la *respiration*, les mêmes effets ont lieu : une dose

faible accélère les mouvements respiratoires ; une dose toxique produit une accélération suivie bientôt d'un ralentissement.

4° L'action sur le *système névro-musculaire* est considérable.

a)Du côté du *cerveau*, la belladone et l'atropine produisent de la stupeur, du coma, mais pas de sommeil ; à dose thérapeutique, son administration est toujours suivie d'agitation et d'insomnie ; ces phénomènes résultent des troubles occasionnés dans la circulation cérébrale.

b) Du côté des *nerfs*, à dose thérapeutique, elles diminuent la sensibilité, mais ne l'abolissent pas complètement ; elles n'agissent que comme topique local et calment la douleur ; leurs propriétés analgésiques sont incontestables.

c) Pour les *muscles*, la belladone augmente l'excitabilité des fibres musculaires lisses; on utilise en thérapeutique cette propriété pour provoquer ou rendre plus énergiques les contractions péristaltiques de l'intestin dans les cas de constipation opiniâtre ; son action est parfois assez puissante pour produire la diarrhée; de là, les phénomènes de coliques, les épreintes, les envies fréquentes d'uriner et d'aller à la garde-robe, qui résultent parfois de l'administration de la belladone.

La méthode hypodermique donne des résultats plus rapides et plus actifs que le traitement interne ; mais, l'activité de l'atropine présentant de grandes différences suivant l'impressionnabilité des individus, on doit la manier avec une certaine prudence.

L'association de l'atropine et de la morphine donne de bons résultats thérapeutiques ; les effets obtenus par l'union de ces deux substances ne s'annulent jamais, mais sont tout au moins atténués.

DEUXIÈME PARTIE.

Belladone et Atropine dans le Choléra.

CHAPITRE PREMIER.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS.

Dans la leçon faite à la Faculté de Médecine le 7 juillet 1884, M. le professeur Grasset a posé d'une manière magistrale les indications de la belladone et de l'atropine dans le choléra ; nous ne pouvons mieux faire que de citer ses propres paroles

« Il n'y a pas de traitement spécifique du choléra, dit-il. En l'absence de tout spécifique, nous avons la thérapeutique analytique, qui est la vraie, la thérapeutique des indications.

» Les indications dans une maladie se tirent de tout : de la maladie et du malade, des causes et des antécédents, etc. Ici aussi il faut tenir compte de tout, en posant les indications. Seulement, quand l'affection elle-même a une gravité terrible, comme celle-ci, beaucoup d'indications s'effacent devant elle et passent au second plan. C'est ainsi que vous devez tenir compte, par exemple, de l'âge du malade, tandis qu'il sera utile (au moins le plus souvent) de se préoccuper de ses antécédents, soit personnels, soit héréditaires

» A la première période, caractérisée par des signes d'embarras gastro-intestinal, l'opium donné par le tube digestif est très bon. Les vomissements peuvent cependant modifier cette règle. L'opium est déjà un moyen de les calmer ; mais s'il n'est pas assez gardé pour agir, on peut essayer les injections hypodermiques de morphine additionnée d'une petite quantité de sulfate d'atro-

pine (1/2 milligr. pour une seringue contenant 0gr,01 de chlorhydrate de morphine).

» Les moyens internes sont excellents tant que l'absorption gastro-intestinale est bonne. Seulement, cette absorption ne se fait plus dans l'algidité très grave, et alors il faut des moyens plus énergiques.

» C'est ce défaut d'absorption qui me paraît rendre peu praticable le conseil récemment formulé par Netter, de faire boire aux cholériques d'immenses quantités de liquide : 20 à 30 litres d'eau dans les vingt-quatre heures.

» Je crois qu'il vaut mieux chercher d'autres voies d'absorption. Alors se présentent d'abord les *injections sous-cutanées*.

» On a essayé de cette manière bien des substances ; je n'en citerai que trois : la morphine, l'atropine et l'éther.

» Pour la morphine, nous avons déjà dit les indications de l'opium, la supériorité du principe végétal complet sur les alcaloïdes. Du reste, au fur et à mesure que l'algidité se prononce, l'opium devient moins utile, impuissant, et n'agit plus comme excitant.

» Ainsi, M. Cunéo a essayé les injections de morphine dans des cas où le cœur était insensible et le refroidissement extrême, dans le choléra asphyxique, et il n'en a eu que de mauvais effets. L'état asphyxique a paru s'accentuer et la réaction être retardée ou empêchée.

» L'injection de morphine avait au contraire été utile plutôt contre les crampes et l'anxiété épigastrique.

» Devant l'insuccès de la morphine à la période dont nous parlons, M. Cunéo a alors essayé l'atropine : 1/2 milligr. d'abord, puis 1 milligr.

» L'injection était faite au creux épigastrique. D'abord une large dilatation de la pupille prouve la réalité de l'absorption. De plus, dix minutes après, le cœur battait avec plus de fréquence et d'énergie, le pouls devenait plus sensible, la température péri-

phérique s'élevait (de 2° dans un cas); en somme, la réaction était manifestement facilitée.

» C'est un moyen à essayer le cas échéant. »

Ce dernier conseil, nous l'avons dit, a été notre guide pendant notre séjour à Toulon et nous a engagé à adopter ce sujet pour notre Thèse inaugurale.

M. le professeur agrégé Pécholier[1], comparant les résultats obtenus chez les cholériques par les homœopathes et les allopathes, est absolument convaincu que les chiffres de mortalité fournis par les quelques homœopathes qui sont de bonne foi doivent être notablement inférieurs à ceux d'une catégorie de médecins allopathes.

Et cette vérité, incontestable à ses yeux, provient de ce que la thérapeutique des homœopathes est absolument nulle et ne peut être nuisible, tandis que certains de nos Confrères, qui s'affolent et emploient à outrance des remèdes énergiques, arrivent à des résultats désastreux.

Cette conviction est étayée chez lui sur une vaste observation; aussi, alors même qu'il en a déjà rapporté et commenté les conclusions en 1862 dans ses *Illusions de la Thérapeutique*, il croit utile de les rappeler.

Il faut se garder, suivant Chauffard, des médications violentes et perturbatrices. « Meliùs est anceps quàm nullum remedium », dit l'aphorisme hippocratique, et ce conseil, mal interprété, a été la source de beaucoup de mal. Sous ce prétexte, la thérapeutique se croit autorisée aux tentatives les plus irrationnelles et, pour peu que le cas soit grave, elle estime que tout lui est permis. Funeste conclusion ! Alors que l'art paraît désarmé, qui vous dit que la nature le soit? Qui vous dit que le remède douteux

[1] Pécholier ; Sur l'emploi des remèdes violents dans le traitement du choléra. (Gaz. hebd. des Sciences méd. Montpellier, août 1884.

employé par vous ne sera pas une arme contre cette nature, plutôt qu'une arme contre la maladie? Avant tout, il ne faut pas nuire : *Saltem non nocere!* Le choléra même, arrivé à la période la plus grave, peut très bien guérir spontanément. D'autre part, nous n'avons aucun indice raisonnable de l'existence d'un remède qui agisse spécifiquement contre lui; pourquoi donc, au milieu d'actes vitaux souvent inconnus dans leur tendance, en susciter d'autres qui peuvent contrarier la guérison spontanée ?

CHAPITRE II.

HISTORIQUE.

Desprès est le premier qui ait eu l'idée d'employer la belladone dans le choléra, ainsi que l'indiquent les Notes recueillies par M. Chalvet, intitulées : *Emploi de la Belladone à dose toxique dans certaines formes du choléra*, par Desprès, chirurgien de Bicêtre (*Gaz. des Hôp.*, oct. 1859).

«La belladone, comme on le sait, dit-il, a pour effets physiologiques de diminuer les flux intestinaux et de suspendre les contractions musculaires exagérées. Ces propriétés devaient tout naturellement inspirer l'idée d'en faire l'application au traitement du choléra. »

Lorsque la belladone commença à être employée comme médicament, vers la fin du XVII^e^ siècle, on redoutait beaucoup les phénomènes qui suivent généralement son absorption. Aujourd'hui, les praticiens qui l'administrent avec le plus de prédilection regardent comme une preuve de son action utile sur nos organes les premiers phénomènes de l'atropisme, tels que des vertiges, un peu de délire, la dilatation des pupilles, etc.

Depuis que l'on fait usage des injections d'atropine pour com-

battre les névralgies rebelles, on a l'occasion de reconnaître le peu de gravité de ces désordres cérébraux.

En rendant compte des résultats obtenus à la Pitié par Becquerel à l'aide de ce procédé, Leven insiste beaucoup sur la constance de ces phénomènes d'intoxication, qui n'ont jamais eu de tendance à devenir fâcheux.

Il est quelquefois arrivé que des malades ont pris par mégarde des quantités relativement énormes de belladone ; quelques-uns même ont dû leur guérison à cette erreur, ainsi que le rapporte Cazin (*Monographie de la Belladone*), au sujet d'un malade affecté d'un rétrécissement spasmodique de l'urèthre. Cet homme ayant avalé un liniment belladoné au lieu d'une mixture purgative, des phénomènes d'un narcotisme modéré se manifestèrent et la strangurie cessa.

M. Desprès a été témoin à Bicêtre d'une méprise de ce genre. Un pot d'extrait de belladone fut oublié sur la planche du lit d'un malade que l'on devait opérer d'une cataracte double. Ce dernier confondit le pot d'extrait de belladone avec un pot de confiture de même dimension, et il s'administra une épaisse tartine du dangereux médicament. Il en fut quitte pour un sommeil ou plutôt un coma de trois jours, qui fut combattu par le café noir à haute dose.

Si l'on met de côté les idiosyncrasies exceptionnelles, on peut dire que les malades résistent en général à l'action toxique de la belladone.

M. Fuller vient encore d'insister sur ce fait, que l'on peut prescrire chez les enfants des doses de belladone aussi élevées que chez les adultes. Le même auteur attribue l'inconstance des résultats de ce médicament, dans les maladies de l'enfance surtout, à l'insuffisance des doses.

Il était nécessaire d'entrer dans ces quelques détails avant d'exposer brièvement la méthode qui fait le sujet de cette Note.

Il ne s'arrêtera point, dit-il, à décrire les idées particulières que

professe Desprès sur la nature du choléra, ce dernier se réservant lui-même ce soin pour plus tard ; il ne fera qu'indiquer ici les circonstances de la première tentative de cette médication, que nous croyons appelée à rendre de véritables services dans certaines formes de ce terrible fléau.

« Pendant l'épidémie de 1853, Desprès fut appelé pour donner des soins à un horticulteur distingué, M. X..., atteint du choléra. Ce malade était dans un état déplorable. Les vomissements, les évacuations alvines et les crampes ne discontinuaient pas. Il y avait réfrigération générale, cyanose dans les membres, et, au milieu de cet appareil de symptômes alarmants, impossibilité de faire absorber quoi que ce fût par les voies ordinaires. Les potions et les lavements étaient aussi vite rejetés qu'administrés. Le traitement dut se borner à l'application d'un vésicatoire à l'épigastre et aux frictions d'usage.

Il était alors 5 heures du matin ; Desprès se retira et ne revit le malade que vers midi.

Son état n'avait fait que s'aggraver encore ; les yeux commençaient à se flétrir ; sur quelques points de la sclérotique, on voyait des plaques noires, et la muqueuse buccale était desséchée ; tout faisait supposer qu'une terminaison funeste ne se ferait pas attendre.

En présence d'un danger si imminent, Desprès eut l'heureuse idée d'administrer, par la méthode endermique, la substance qu'il ne manque jamais d'employer en pareil cas, après avoir préparé le malade par un éméto-cathartique.

Comme le vésicatoire commençait à prendre, quelques frictions suffirent pour dénuder le derme, sur lequel on appliqua du papier gris, imprégné d'une quantité d'extrait de belladone égale à celle du cérat qu'on emploie pour faire un pansement simple.

L'absorption fut tellement prompte que, *à l'instant même*, les

phénomènes cholériques cessèrent comme par enchantement. Dès lors, plus de crampes, plus de vomissements, plus de diarrhées. Les pupilles se dilatèrent, la respiration devint ronflante et les muscles tombèrent dans la résolution complète. Progressivement, la peau reprit sa chaleur normale et la circulation se régularisa.

Au bout de quelques minutes, jugeant le narcotisme suffisamment établi, Desprès enleva l'application belladonée, recouvrit la surface absorbante d'un linge cératé, et le malade continua son paisible sommeil. Deux heures après, il dormait toujours et réagissait si faiblement, lorsqu'on l'excitait par des secousses et par des questions pressantes, que Desprès et Leroux eurent un instant des craintes sérieuses sur les suites de cet empoisonnement thérapeutique. La surface du vésicatoire fut lavée à l'eau tiède pour entraîner la matière toxique qui, retenue dans les anfractuosités de la surface libre du derme, pouvait, en continuant à être absorbée, aggraver encore la position. Puis, dans le but de combattre les effets sédatifs de la belladone, on fit abondamment usage de l'infusion de café, qui ne fut pas rejetée.

Durant la nuit, les symptômes de dépression se dissipèrent insensiblement, et le malade ne reprit l'usage de ses facultés que dans la soirée du lendemain.

Avec la disparition du narcotisme commença la convalescence; il ne fut plus question du choléra.

A cette même époque, le fils de M. X... et trois autres cholériques, très gravement atteints, furent traités de même et avec autant de succès par ce chirurgien.

Jusqu'à ce jour, l'occasion de mettre à l'épreuve le procédé du Maître ne s'est pas offerte dans le service de chirurgie de Bicêtre, pour le choléra ; cependant le fait qui suit, joint à d'autres observations cliniques, ne nous permet pas de mettre en

doute les bons effets que l'on pourra tirer de cette médication lorsqu'il s'agira de combattre les crampes, de rétablir la circulation et d'arrêter le flux.

M. W..., âgé de 75 ans, entre au n° 14 de la salle Saint-Prosper, pour une maladie grave (tumeur fibreuse de l'estomac) ; fut pris, dans les deux derniers jours d'avril 1859, d'accidents choléri formes caractérisés par une diarrhée continuelle, des vomissements incoercibles, avec refroidissement général, cyanose des extrémités et soubresauts des tendons. Les moyens ordinaires, employés pendant deux jours, n'ayant amené aucune amélioration, Desprès crut devoir recourir à l'extrait de belladone, administré par la méthode endermique.

Le 1er mai, à 10 heures du matin, une compresse enduite avec gros comme une noisette d'extrait de belladone fut appliquée sur un vésicatoire déjà résistant, à l'épigastre. L'absorption fut plus lente que dans l'observation précédente, à cause sans doute de la membrane pyogénique qui recouvrait déjà la plaie. Il fallut dix minutes pour produire la narcotisme.

Des phénomènes analogues à ceux déjà signalés se manifestèrent. Le malade tomba dans une résolution complète ; la respiration devint stertoreuse ; la circulation devint plus régulière et reprit ensuite son cours physiologique normal.

Quelques années plus tard, au sujet du traitement curatif du choléra asiatique, Desnos[1] dit, pour ce qui concerne les injections hypodermiques.

« La muqueuse stomacale paraissant, à certaines périodes, opposer une barrière infranchissable au passage d'un certain nombre de médicaments, on a essayé de les faire pénétrer au moyen d'injections hypodermiques. Gubler, en France, fit la première injection hypodermique ; H. Bourdon, en injectant du sulfate de

[1] Desnos ; Traitement curatif du choléra asiatique. Diction. Jaccoud, 1867.

quinine, le retrouva par le réactif de Bouchardat. Tardieu a essayé, sans succès, des injections de sulfate de strychnine et de sulfate de potassium. Isambert a injecté dans deux cas, à la période algide, du curare dans le tissu cellulaire, sans arriver à déterminer l'augmentation de chaleur, la diurèse et les sueurs observées par l'administration de ce médicament aux épileptiques de l'hospice de Bicêtre.

»Il résulte d'un petit nombre d'expériences qu'en injectant dans le tissu cellulaire une grande quantité du liquide, on produit l'inflammation et la gangrène des parties, tandis qu'en faisant les injections en plusieurs points différents et par petites quantités, on pourrait en faire absorber une grande quantité sans avoir à craindre ces inconvénients (Beigel). Aussi nous pensons qu'il ne faut pas condamner sans appel ce procédé opératoire, qui peut devenir utile. »

Se fondant sur ce que la belladone diminuait les flux intestinaux et suspendait les contractions musculaires exagérées, Desprès (père) l'a donnée à haute dose par la méthode endermique et a obtenu la cessation immédiate des principaux symptômes (crampes, vomissements, diarrhée). Les observations sur ce médicament sont encore très isolées, et il ne faut pas oublier que, s'il peut amener la constipation par son action dessiccative sur les muqueuses en général, il peut aussi provoquer la diarrhée par son action sur les nerfs qui se rendent au canal intestinal.

Dans une Note insérée dans le *Bulletin général de Thérapeutique*, juillet 1884, M. le Dr Cunéo [1], médecin en chef de la Marine, a fourni des indications très importantes sur le traitement du choléra dans les hôpitaux de la Marine à Toulon. Distinguant les malades en trois groupes suivant qu'il y avait : 1° dévoiement

[1] Cunéo · Sur le traitement du choléra dans les hôpitaux de la Marine à Toulon, par le Dr Cunéo, médecin en chef de la marine. (Bull. gén. de Thérap., juillet, 1884.)

cholérique ou choléra léger ; 2° choléra moyen ; 3° choléra grave, le traitement a été variable.

La potion suivante a donné d'excellents résultats dans les premiers cas :

Éther	1 gram.
Laudanum	XV à XX gouttes.
Extrait de ratanhia	1 gram.
Sirop écorce oranges	30 —
Eau de mélisse	120 —

Dans les cas de choléra moyen, il a fait cesser presque immédiatement les crampes du diaphragme et l'angoisse épigastrique par une injection de chlorhydrate de morphine faite au creux de l'estomac. Dès ces derniers jours, il a obtenu encore de meilleurs résultats avec une injection renfermant un demi-centigram. de chlorhydrate de morphine pour un quart de milligr. d'atropine. Les crampes des membres, des mollets en particulier, lorsqu'elles résistaient aux moyens indiqués, cédaient aux injections d'atropine faites au niveau des points contracturés.

Dans les formes asphyxiques du choléra grave, il sera sévère pour les injections de chlorhydrate de morphine. L'opium, en effet, dans les précédentes épidémies, si loué dans le dévoiement cholérique et le choléra léger, avait paru contre-indiqué dans le choléra asphyxique, par la somnolence, l'état comateux dans lesquels sont plongés les malades ; mais, en présence des travaux de M. Pécholier de (Montpellier), de M. Huchard (de Paris), constatant l'action excitante, au moins sur le système circulatoire, du suc de pavot et de son principal alcaloïde, la morphine, il a pensé qu'une expérimentation nouvelle était légitime et que peut-être, avec l'opium, il pourrait ranimer les mouvements du cœur et provoquer ce mouvement d'expansion périphérique que la médecine poursuit à cette période du choléra. Malheureusement il a pu constater, non seulement l'inanité, mais encore l'action nuisible de ces préparations (sauf les conditions déjà signalées

de crampes diaphragmatiques, etc.) employées en injections hypodermiques sous la forme de chlorhydrate de morphine. L'état asphyxique lui a toujours paru s'accentuer, le pouls jaillir lorsqu'il était encore sensible, la température s'abaisser, l'état comateux s'aggraver ; lorsque la réaction commençait, elle a été retardée ou empêchée.

En présence des mauvais résultats donnés par l'opium, il a pensé à l'emploi d'une substance qu'on considère, à tort ou à raison, comme son antagoniste, à la belladone, se rappelant les bons résultats obtenus par Desprès avec le vésicatoire épigastrique pansé avec l'extrait de cette substance. Il a, de préférence, employé l'alcaloïde ; il a donc fait des injections de sulfate d'atropine, d'abord à la dose de un demi-centigram., puis de 1 milligr., dose qui n'a pas été répétée, en général, plus de quatre ou cinq fois dans les vingt-quatre heures. Il a constaté d'abord que le sulfate d'atropine injecté au creux épigastrique a été manifestement absorbé, ce qu'indiquait une large dilatation de la pupille. Il ajoute, de plus, que sous l'influence de ces injections, dix minutes après, le cœur battait avec plus de fréquence et même d'énergie, que le pouls devenait plus sensible, la température s'élevait (dans un cas, 2° au-dessus de la température constatée avant l'injection) ; que, en résumé, *ces injections ont paru manifestement favoriser la réaction* ; du reste, elles n'ont pas été employées seules, on continuait en même temps les divers agents stimulants : le thé punché, la chartreuse glacée, les potions avec l'éther, avec l'acétate d'ammoniaque.

Les injections d'atropine faisaient disparaître l'anxiété épigastrique.

Lereboullet [1], dans le remarquable résumé qu'il a publié dernièrement sur le traitement du choléra, émet les idées suivantes :

[1] Lereboullet ; Du traitement du choléra (Bull. gén. de Thérap., septembre et octobre 1884).

« La tendance au refroidissement et aux crampes sera avantageusement combattue, de même que les vomissements, par les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine additionné de sulfate neutre d'atropine. Il y a plus de dix annnées que, dans toutes nos prescriptions, nous associons toujours au chlorhydrate de morphine, employé sous forme d'injections hypodermiques, le sulfate neutre d'atropine à la dose d'un demi-milligram. pour 1 centigram. de chlorhydrate de morphine. Cette association, qui, sans modifier les propriétés sédatives et narcotiques de l'injection, modère les effets toxiques si souvent observés chez les sujets susceptibles, est surtout à recommander *dans la période prodromique* du choléra, alors qu'il faut éviter d'injecter de fortes doses de morphine. En se bornant à faire toutes les deux ou trois heures une piqûre qui n'introduira sous la peau que 5 milligram. de chlorhydrate de morphine, et par conséquent un quart de milligramme de sulfate d'atropine, en pratiquant ces piqûres au creux épigastrique (comme on le fait dans les vomissements des hystériques), on arrivera à calmer les vomissements et à diminuer le nombre des crampes.....

Dans la *période algide*, si les potions ne peuvent arrêter la diarrhée et les vomissements, on ne devra pas hésiter à renoncer rapidement à leur emploi et se borner à faire absorber au malade quelques cuillerées de champagne frappé, de limonade vineuse, etc., pour s'appliquer à le faire bénéficier des résultats que peuvent donner : 1° les procédés de calorification périphérique ; 2° les pratiques hydrothérapiques ; 3° les *injections hypodermiques* ; 4° les inhalations médicamenteuses ; 5° quand toutes ces méthodes ont échoué, les injections intra-veineuses.

En même temps que les moyens externes peuvent être utiles, la pratique des *injections hypodermiques* permet d'essayer l'absorption de certains agents thérapeutiques. On a vanté plus ou moins, jusqu'à ce jour, les injections sous-cutanées de chlorhydrate de morphine, de sulfate neutre d'atropine et d'éther. Les

injections de bisulfate de quinine, de curare, de sulfate de strychnine etc., paraissent au contraire avoir été plus nuisibles qu'utiles.

Les résultats obtenus à l'aide du laudanum ou de l'opium devaient encourager les médecins à continuer dans la période algide, alors que l'absorption gastro-intestinale est presque nulle, les injections sous-cutanées de *chlorhydrate de morphine*. Elles ont rendu à M. le Dr Trastour « de signalés services dans la période algide », principalement pour combattre les crampes musculaires ou la cardialgie avec vomissements. « Je sais, ajoute M. Trastour, que M. Rochard a condamné cette médication à la tribune de l'Académie de Médecine en lui reprochant de produire une stupeur trop considérable pendant la période de réaction. Je n'ai pas observé ce fait, et je certifie que les malades qui sont arrivés à la période de réaction sans avoir été soumis préalablement à l'emploi des injections de morphine ont présenté des phénomènes de stupeur aussi accusés que les autres. » Au contraire, M. le Dr Cunéo, qui a fourni à M. Rochard les renseignements sur lesquels il s'est appuyé pour condamner ces injections, les considère comme inutiles et même comme nuisibles. « L'état asphyxique, dit-il, m'a toujours paru s'accentuer, le pouls faiblir lorsqu'il était sensible, la température s'abaisser, l'état comateux s'aggraver; lorsque la réaction commençait, elle a été retardée ou empêchée. »

Le Dr Cunéo a donc essayé les injections de *sulfate d'atropine* à la dose de un demi-milligram, puis 1 milligram, dose qui — nous le comprenons — n'a pas été répétée plus de quatre ou cinq fois dans les vingt-quatre heures. Le médicament était absorbé, ce qui indiquait une large dilatation de la pupille, et dix minutes plus tard, « le cœur battait avec plus fréquence et d'énergie, le pouls devenait plus sensible, la température s'élevait ». En résumé, dit M. Cunéo, « *ces injections ont paru mani-*

festement favoriser la réaction». Les insuccès de MM. Desprès et Luillier, qui, en 1866, avaient fait usage des injections sous-cutanées d'atropine, ne doivent pas, en présence des résultats annoncés par M. le Dr Cunéo, contre-indiquer de nouveaux essais. D'ailleurs, en associant, comme nous l'avons dit plus haut, l'atropine à la morphine et en réservant ces injections aux cas relativement bénins ou aux cholériques dont l'algidité est peu marquée et le pouvoir d'absorption relativement conservé, on arrivera sans doute à combattre certains symptômes douloureux et à considérer la médication dont il est ici question, non comme toujours utile, mais comme exceptionnellement avantageuse et palliative.

Les injections sous-cutanées, dit Peter, n'ont pas donné tous les résultats qu'on paraissait en droit d'en attendre. Elles n'ont sans doute jamais été nuisibles. «D'après M. le Dr Cunéo, elles ont souvent prolongé la vie des malades; mais il ne semble pas qu'elles aient réveillé les malades, comme il arrive si souvent dans les cas de coma apoplectique ou épileptique. »

Dans l'importante leçon qu'a faite M. le professeur Hayem [1] au commencement du mois de juillet de cette année, à son cours de thérapeutique de la Faculté de Médecine, nous trouvons préconisées au contraire les injections hypodermiques de chlorhydrate de morphine. Dans la période d'état, quand l'attaque de choléra est confirmée, on peut encore employer les remèdes par la bouche : « Malheureusement, l'administratton de ces remèdes sera trop souvent entravée par l'abondance et la fréquence des vomissements. Aussi, pour tourner cette difficulté, est-il indiqué d'employer les injections hypodermiques : *jusqu'à présent on n'en a pas tiré tout le profit qu'on est en droit d'en attendre.* Dès le début de l'attaque, il faudra faire une injection de chlorhydrate de morphine de 1 centigram. On renouvellera l'injection d'heure

[1] Hayem ; Leçons sur le traitement du choléra, juillet 1884.

en heure, tant que la circulation sera suffisante, et l'on arrivera ainsi à la dose de 3, 4 jusqu'à 5 centigram. La morphine me paraît d'autant plus précieuse qu'elle s'adresse à la fois à tous les symptômes : vomissements, diarrhée, anxiété, cardialgie, phénomènes nerveux. Elle pourra être utilisée tant que la période algide n'est pas nettement caractérisée, c'est-à-dire tant qu'il y a des chances d'absorption par le tissu cellulaire sous-cutané.» Quant à nous, nous ne craignons pas d'aller plus loin, et nous pensons que si, suivant le conseil de Hayem, la morphine doit être abandonnée dès que la période algide est nettement caractérisée, c'est à ce moment-là, à cette période précisément, que l'atropine rendra les meilleurs services et donnera les meilleurs résultats.

Envoyé à Toulon avec la Mission médicale de la Faculté de Montpellier, nous avons voulu nous rendre compte par nous-même du parti que l'on pourrait tirer de cet agent thérapeutique. Nous avons recueilli avec beaucoup de soin les observations qui suivent. Certes, nous eussions voulu en avoir un plus grand nombre à l'appui de notre dire et de nos assertions ; mais les conditions dans lesquelles nous nous trouvions et les difficultés que nous avions à pouvoir suivre un malade après l'avoir vu une première fois, nous ont empêché d'en compléter plusieurs autres, que nous nous sommes abstenu d'insérer ici pour ce motif.

OBSERVATIONS.

PREMIÈRE OBSERVATION (personnelle).

Le mercredi 30 juillet, étant de service de nuit à l'ambulance Louis Blanc, à Toulon, je fus appelé en toute hâte au n° 11 de la rue Saint-Martin, quartier du port marchand. Je trouvais une enfant, la nommée Consauve (Baptistine), âgée de 8 ans, présentant tous les signes du choléra. Depuis trois jours déjà elle avait de la diarrhée; la veille, elle avait eu deux selles riziformes et des vomissements. Je trouvais encore sur le plancher de la chambre les déjections provenant des vomissements; leur couleur était noirâtre. Au moment où l'on me fit appeler, la petite malade présentait tous les signes du choléra algide à la première période : crampes, refroidissement, cyanose de l'extrémité des doigts de pieds et des doigts de la main, teinte violacée des avant-bras; la voix était éteinte, la respiration très gênée; dyspnée excessive, prostration complète, le faciès particulier des cholériques, les yeux enfoncés et cerclés de noir, le nez effilé, la peau recouverte d'une sueur visqueuse et donnant au toucher l'impression de la peau de serpent. Le pouls était à peine sensible et la température était de 34°,2.

L'enfant n'avait pas uriné depuis 48 heures. Je prescris une potion avec 4 gram. d'acétate d'ammoniaque comme excitant diffusible ; je fais prendre un lavement avec 4 gram. de bismuth et VIII gouttes de laudanum ; j'ordonne la glace pour combattre les vomissements ; je fais frictionner les extrémités avec de l'huile camphrée et les fais entourer avec du coton.

Le même jour, à 5 heures du soir, je vins revoir ma petite malade, mais son état s'était aggravé; elle était tout à fait algide, incapable de remuer, ni de parler; ses pupilles, dilatées, ne se

contractaient plus au voisinage de la lumière; les yeux étaient fixes, et, dans l'immobilité complète où elle se trouvait, elle avait l'aspect d'un cadavre.

Ce fut alors pour la première fois, et, je dois le dire, ce fut là mon plus beau succès, que j'eus l'idée d'employer l'atropine. Je fis faire immédiatement une solution à 5 milligr. pour 10 gram. d'eau distillée et je fis une injection, au creux épigastrique, d'une demi-seringue de Pravaz, c'est-à-dire dire d'un 1/2 gram. de cette solution; une heure après, je poussai l'autre moitié de l'injection. L'injection se fit sans aucune difficulté; la malade, ayant perdu presque toute sensibilité, ne sentit seulement pas la piqûre de l'aiguille. Je quittais ma malade dans cet état, qui, paraît-il, resta stationnaire pendant quelques heures encore, et les parents, la considéraient déjà comme perdue. Les voisins, paraît-il, chuchotaient doucement que le médecin qui l'avait visitée, la voyant dans un état désespéré, lui aurait donné deux coups de bistouri dans le ventre, fait qui prouve bien dans quel état d'affolement se trouvaient les esprits à Toulon pendant cette dernière épidémie. Les deux coups de bistouri représentaient, dans leur imagination, l'injection hypodermique que j'avais pratiquée au creux épigastrique.

Le même soir, à 11 heures, je revins voir ma malade. Combien ne fus-je pas heureux en m'apercevant que son état s'était sensiblement amélioré ! le cœur battait plus fort, le pouls était devenu quelque peu sensible, la respiration était devenue un peu plus ample, mais gênée; la température s'était sensiblement élevée, puisque je trouvais 36°,7. L'enfant, me voyant m'approcher, eut peur de moi et se retourna brusquement; elle eut même la force de se plaindre et de gémir; sa peau était moite, mais sensiblement réchauffée, et ne donnait plus le sentiment pénible que j'avais trouvé à ma dernière visite. La malade eut deux selles et vomit devant moi. En un mot, je fus heureux de voir que la réaction s'établissait.

Le lendemain, 31 juillet, à 7 heures du matin, quand je vins revoir ma malade, je trouvais que son état allait de mieux en mieux : les crampes avaient complètement disparu, la chaleur périphérique s'était complètement rétablie ; la malade était en moiteur, mais elle avait eu dans la nuit, entre onze heures du soir et sept heures du matin, encore trois vomissements. Heureux du succès de notre médication, nous fîmes encore une injection de 1/2 milligr. en deux fois et à une heure d'intervalle, et nous donnâmes un lavement laudanisé pour combattre la diarrhée. Nous prescrivîmes de continuer la potion d'acétate d'ammoniaque pour favoriser la réaction. T. 36°,9.

Le 31 au soir, notre malade se maintenait dans le même état; un seul vomissement dans la journée; la température était subitement montée à 37°,8.

Le lendemain 1er août, la réaction avait pris un caractère légèrement fébrile, la température était montée à 38°,4, mais les vomissements avaient complètement cessé, et à la diarrhée avait succédé une légère constipation puisque la malade n'était pas allée à la selle depuis la veille. Je prescrivis 0,30 centigr. de sulfate de quinine en deux paquets pour combattre ce léger mouvement fébrile, et je supprimai le lavement laudanisé et la glace. Le soir, ma malade était dans un état des plus satisfaisants. Ce mieux se maintint le lendemain, quoique la température fût encore quelque peu élevée: 38°,4. Je continuai le sulfate de quinine 0gr,40 en deux paquets. Le soir, la température tomba à 37°,6.

Le lendemain, pas de rémission matinale ; la température se maintint. Dès ce jour, je commençai à alimenter légèrement ma petite malade et j'eus la satisfaction, en quittant Toulon avec la Délégation, de la laisser en pleine convalescence.

J'ai depuis reçu de ses nouvelles; elle est aujourd'hui en parfaite santé.

OBSERVATION II (personnelle).

Le 7 août au matin, je fus appelé auprès du nommé Henry Louis, quartier de la Loubière (Toulon). Mon collègue et ami M. Sereno voulut bien m'accompagner.

Nous trouvâmes un enfant de 5 ans ayant depuis la veille des vomissements ; comme toujours, la diarrhée prémonitoire existait chez lui depuis près de trois jours, mais les parents ne s'étaient décidés à appeler le médecin que lorsqu'ils avaient vu leur enfant presque dans un état désespéré. Disons-le ici en passant, c'est ce qui malheureusement arrivait presque tous les jours, et qui a rendu la plupart du temps toute médication impuissante : la famille, les parents, avaient, on peut le dire, peur du médecin encore plus peut-être que le malade.

L'enfant était en pleine période algide ; le corps tout entier était glacé; la respiration était gênée, la dyspnée était très forte ; la température, que nous ne pûmes point prendre à ce moment, n'ayant pas de thermomètre sur nous par hasard, devait être certainement bien inférieure à 36°. Les yeux étaient troubles, fixes, la cornée avait perdu son brillant ; ils étaient bistrés de noir, le nez était effilé ; enfin tout le faciès représentait bien le terrible faciès cholérique, si facile à reconnaître et d'ailleurs si frappant lorsque l'on en a déjà vu quelquefois. Le pouls était très petit, presque insensible : nous comptons 63 puls. à peine. La bouche est ouverte, la langue desséchée.

Ayant emporté avec nous une solution de sulfate d'atropine, nous nous décidons à en faire une injection hypodermique. Notre solution, comme dans le cas de notre première observation, était à 0,005 milligr. pour 10 gram. d'eau distillée. L'injection est faite au creux épigastrique en deux fois, à une heure d'intervalle, et nous attendons auprès du malade.

Une heure et demie après, nous pûmes constater avec plaisir

l'heureux effet de notre agent thérapeutique. Les pulsations du cœur étaient légèrement accélérées et plus sensibles ; la respiration devint plus régulière, le pouls était moins petit, moins fuyant et quelque peu appréciable au doigt ; le petit malade commença à se remuer, et les mains, qui étaient froides, perdirent cette impression caractéristique que nous avions constatée au début. Nous partîmes en prescrivant une potion d'acétate d'ammoniaque pour favoriser ce mouvement de réaction et laissant notre malade avec quelque espoir de la voir s'établir complètement. Je revins le voir dans la matinée et je fus heureux de constater que cet état de mieux se maintenait ; l'enfant n'avait plus eu de vomissements, il n'était allé qu'une fois à la selle.

Je conseillai aux parents de maintenir cette température en mettant des briques chaudes sur les côtés du malade et une bouillotte aux pieds. Je fis une nouvelle injection dans les mêmes conditions que la première, et je me retirai très satisfait du résultat : la réaction s'était manifestement faite et paraissait parfaitement établie.

A 2 heures de l'après-midi, on vint me chercher en toute hâte, en me disant que l'enfant était au plus mal. M. le professeur Lannegrace, avec lequel je me trouvais à ce moment, voulut bien m'accompagner. Nous trouvâmes notre malade dans un état d'asphyxie presque complète : les parents, exagérant nos prescriptions, avaient complètement étouffé, nous ne craignons pas de le dire, le pauvre enfant sous le poids des couvertures, traversins, coussins, édredons. Il était de tout côté entouré de briques, enfoncé dans le creux d'une paillasse et suffoquant, asphyxié par le poids de quatre couvertures, un édredon, deux oreillers et un traversin que l'on avait placés sur lui. Nous fîmes immédiatement jeter tout cela de côté, nous fîmes ouvrir les fenêtres, espérant qu'une sensation de froid subit pourrait opérer une réaction ; nous le frictionnâmes avec de l'eau vi-

naigrée, nous fîmes de la respiration artificielle pendant près de demi-heure ; mais ce fut en vain : le pauvre enfant expira entre nos mains.

Nous citons cette observation, car nous sommes certain que la réaction qui s'était opérée chez lui était due absolument à notre injection hypodermique de sulfate d'atropine : elle s'était produite, il ne nous restait qu'à la maintenir, et nous avions tout lieu et toute raison de croire que nous l'eussions fait comme pour notre première malade, sans les accidents que causèrent l'ignorance, la bêtise de parents maladroits et inintelligents.

OBSERVATION III (personnelle).

Le 11 août, je fus appelé chez le nommé Alexis M...., premier maître de marine. La femme du malade avait eu le choléra la semaine précédente et, convalescente alors, avait été soignée par un médecin de la ville. Je trouvai le malade atteint de vomissements. Il m'avoua avoir de la diarrhée depuis trois jours et n'avoir rien fait pour l'arrêter, car, disait-il, elle était due à un écart de régime : le malade avait mangé du melon et bu pas mal d'eau; aussi pensait-il qu'elle s'en irait comme elle était venue.

Je prescrivis une potion avec 6 gram. de s.-n. de bismuth et XV gouttes d'extrait d'opium. Je fis une injection hypodermique de sulfate d'atropine avec une solution semblable à celle que j'employais journellement, au creux épigastrique.

Le lendemain matin, je revins voir mon malade : les vomissements avaient complètement cessé, la diarrhée cependant persistait. Je ne crus pas utile de renouveler mon injection ; je prescrivais de maintenir l'usage de la potion, et deux jours après, mon malade se trouvait parfaitement guéri. Le malade ne passait jamais devant l'ambulance sans venir me remercier de l'avoir, me disait-il, arraché à une mort certaine.

OBSERVATION IV (inédite et résumée).

(Communiquée par M. le Dr ROUCH.)

Le 20 octobre 1884, vers 9 heures et demie du soir, M. Rouch est appelé par le commissaire de police du 4e arrondissement pour constater un cas de choléra au village nègre (Oran).

Dans une sorte de tanière en bois, où l'on ne peut pénétrer que ployé en deux, sans aération aucune, sur un grabat qu'il partage avec ses compagnons, se trouve étendu un homme de 62 ans environ, le nommé Alfred Deladerrière, agent d'affaires. Pris, vers six heures du soir, de diarrhée et de vomissements répétés, il se trouve dans un état d'algidité à peu près complète ; le pouls radial est nul ; à peine un peu de chaleur au niveau de la poitrine. Il lui donne une cuillerée d'une potion au bismuth et au laudanum, lui fait une injection d'éther et ordonne son transfert à l'ambulance. Les frictions sèches ne peuvent ramener de réaction locale ; bain d'air chaud, potion stimulante avec acétate d'ammoniaque et éther ; thé au rhum ; glace ; potion bismuth et ratanhia.

Le malade s'agite avec violence dans son lit, en proie à des crampes, et le bain d'air chaud devient difficile à continuer. Une injection de sulfate neutre d'atropine de 1/2 milligr. est faite avec une seringue de Pravaz au niveau du pectoral. Les crampes semblent disparaître en quelques minutes et le malade est tranquille dans son lit pendant une demi-heure environ. Au bout de ce temps, les crampes reparaissant, autre injection d'une demi-seringue. Une nouvelle injection est faite une heure après, de 1/4 de milligr. Les crampes reparaissent par moments, mais sont légères et de peu de durée. L'état général ne s'améliore pas. Le bain d'air chaud a amené une élévation de température empruntée, mais la réaction ne s'opère pas. Injection d'éther.

A trois heures et demie, il est appelé pour un nouveau malade ; l'état du premier ne s'est pas amélioré. Les crampes n'ont pas reparu, mais la voix est éteinte. — Injection d'éther, continuation des excitants. — Mort à dix heures du matin, avec des symptômes d'asphyxie.

OBSERVATION V (inédite et résumée).

(Communiquée par M. le Dr ROUCH.)

Isaac Abuel, israélite, de 34 ans, coryphée de théâtre, entre à l'ambulance d'Oran, le 22 octobre, à huit heures et demie du soir.

Atteint depuis la veille de diarrhée et pris subitement de vomissements, il est venu de lui-même demander nos soins. Algidité aux extrémités des membres ; pouls faible, peu sensible. — Traitement symptomatique : bain d'air chaud ; potion stimulante avec acétate d'ammoniaque et éther ; thé au rhum ; potion laudanum et bismuth ; glace.

Une demi-heure après son entrée, il se plaint de crampes aux membres inférieurs et peu après aux membres supérieurs. Une injection sous-cutanée d'atropine avec un demi-milligram. fait disparaître les crampes.

A 11 heures, les crampes reparaissent, mais assez légères. Nouvelle injection d'un quart de seringue, renouvelée encore une heure après. L'état général s'améliore ; plus de vomissements ; la température s'est élevée, l'algidité a de la tendance à décroître ainsi que les crampes.

Le lendemain le malade entrait en pleine réaction et sortait guéri, le 11 novembre.

OBSERVATION VI (inédite et résumée).

(Communiquée par M. le Dr ROUCH.)

Mohamed Abd-el-Kader, 22 ans, cavalier arabe faisant partie du fort, mis à notre disposition à l'ambulance du barrage de l'oued Fergoug par M. l'administrateur de la commune mixte de Mascara, avait pris son service le matin du 30 octobre et venait de son douar de Marazga (douar, commune des Oulad Saïd), où des cas de choléra s'étaient déjà manifestés.

A mon retour d'une tournée dans cinq douars, je suis appelé auprès de lui le 30 octobre à 6 heures du soir : Algidité au début ; pouls très peu sensible ; température bonne au tronc, à la tête et à la partie supérieure des cuisses. Il a été pris brusquement de diarrhée et de vomissements à 5 heures du soir. Je le fais transporter à l'ambulance. — Traitement symptomatique précédent, et, de plus, flagellation à l'eau froide.

Vers 8 heures, quand je le revois, pas d'amélioration ; crampes aux mollets. — Injection d'atropine avec un demi-milligram. au creux épigastrique. Les crampes continuent et ne paraissent pas vouloir s'atténuer. On fait des frictions sèches. Une heure après, nouvelle injection ; pas d'amélioration. Un moment après, en faisant une injection d'éther, je m'aperçois que la seringue laisse échapper son contenu et que l'injection ne pénètre pas ; une nouvelle injection d'atropine ayant été pratiquée avec une nouvelle seringue, les crampes s'atténuent et laissent le malade en repos. Mais l'état général n'a aucune tendance à s'améliorer ; l'algidité gagne la poitrine ; les injections d'éther que je pratique ne sont plus senties ; le malade entre dans le coma et meurt, avec des symptômes d'asphyxie, à 2 heures du matin.

OBSERVATION VII (inédite et résumée).

(Communiquée par M. le Dr ROUCH.)

Kheira bent el Medjahad, 12 ans, du douar partiel Oulad Bou Riah (douar, commune de Oulad Saïd, commune mixte de Mascara), à 3 kilom. de l'ambulance de l'oued Fergoug, atteint de vomissements dans la nuit du 2 au 3 novembre, vers 8 heures du matin. Algidité des extrémités ; température encore assez élevée au tronc et à la tête. Se plaint de douleurs dans les jambes depuis quelques heures, au dire de la mère.— Injection d'un demi-milligram. d'atropine, traitement habituel. Les crampes cèdent rapidement. Avant de partir, je laisse un flacon contenant atropine 2 milligram., eau 15 gram., avec recommandation d'en donner une petite cuillerée dans du lait, si les douleurs venaient à reparaître.

Le soir, j'envoie demander son état; on me dit qu'il allait bien et qu'il me remerciait de sa guérison.

Le lendemain, il est venu lui-même me voir. Il a pris deux fois de la solution d'atropine et n'a plus eu de crampes.

OBSERVATION VIII (inédite).

(Communiquée par M. le Dr ROUCH.)

***, cadi (juge de paix), indigène, à Perrégaux, 30 ans, vu avec M. le Dr Game le 6 novembre 1884. Algidité assez accentuée ; température à la poitrine au-dessous de la normale. Refus formel de prendre tout médicament, de crainte que ce ne soit de l'alcool. Pendant notre visite, il est en proie à des crampes. Je fais une injection de sulfate d'atropine d'un demi-milligram. : les crampes cèdent quelques instants après.

CONCLUSION.

Arrivé au terme de notre travail, que pouvons-nous en conclure ; et, de l'exposé de ces observations, que pouvons-nous en déduire ? Nous en avons demandé l'autorisation en commençant cette étude. Que l'on veuille bien nous permettre de donner notre opinion. Elle ne nous est point d'ailleurs absolument personnelle, et l'on pourra voir, dans l'exposé des différents points de cette conclusion, qu'ils ne font que découler des appréciations données par les différents auteurs dont nous avons cité les opinions diverses, et à l'appui desquelles nous avons apporté nos observations personnelles recueillies à Toulon, et les observations de M. le Dr Rouch recueillies pendant la dernière épidémie à Oran.

1e La belladone, et surtout son principe actif, l'atropine, sont des agents thérapeutiques d'une utilité incontestable dans le choléra.

2° L'atropine, dans la première période, arrête les vomissements incoercibles en agissant sur le système névro-musculaire de l'estomac et en calmant les mouvements péristaltiques de cet organe.

3° Dans la deuxième période, ou période d'algidité, son action est manifeste sur le cœur et, comme conséquence, sur le système circulatoire et la chaleur périphériques.

4° Enfin, dans les crampes, qui ne sont, on peut le dire, qu'un symptôme précédant ou accompagnant la période d'algidité, j'ose dire que je ne l'ai jamais employée, pas plus que mon collègue et ami M. le Dr Rouch, sans obtenir une résolution absolue et un succès complet.

L'atropine doit être employée de préférence aux autres préparations belladonées, parce qu'elle est beaucoup plus active,

et qu'il est toujours plus facile, à l'heure actuelle, de doser son alcaloïde que tout autre agent médicamenteux.

Enfin on doit, de préférence, l'administrer par la méthode hypodermique, surtout pour en faciliter l'absorption plus rapidement. On objectera que, la circulation périphérique étant ralentie dans la période algide, l'absorption se fera mal par la méthode hypodermique; mais, si mal qu'elle se fasse, elle se fera encore mieux que par la méthode endermique, alors que les vomissements ne peuvent permettre à l'estomac la présence d'aucune substance médicamenteuse et même nutritive.

Quant aux doses que l'on devra administrer, nous conseillons d'employer les doses minimes, contrairement à l'opinion des quelques auteurs que nous avons cités et qui veulent que l'on aille jusqu'à l'intoxication, soit immédiatement, soit progressivement.

On se servira avec avantage d'une solution ainsi titrée :

Sulfate neutre d'atropine..... 0gr,005 milligr.
Eau de laurier-cerise..... 2 gram.
Eau distillée..... 8 —

Un gramme de cette solution, soit la valeur d'une seringue de Pravaz, contiendra 1/2 milligr. d'atropine.

Telles sont les conclusions que nous voulions déduire de ce travail, trop restreint il est vrai, et auquel nous eussions bien voulu donner tout le développement qu'il mérite, si le temps et des circonstances toutes particulières ne nous avaient forcé de terminer aussi promptement nos études médicales. Notre seule ambition était de faire un travail qui pût satisfaire nos Maîtres et se recommander à leur bienveillance ; nous avons fait tout ce qui était en notre pouvoir pour cela. Trop heureux serions-nous si nous avions pu atteindre ce but ; la seule récompense que nous puissions ambitionner est celle de savoir que nous nous en sommes approché!

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

Meuriot. — De la méthode physiologique en thérapeutique et de ses applications à l'étude de la belladone. (Thèse Paris, 1868.)

Stuart Scooper. — Recherches optiques, physiologiques et thérapeutiques sur l'atropine. (Gaz. méd. de Paris, 1848.)

Alibert. — Nouveaux éléments de Thérapeutique et de matière médicale.

Cazin. — Traité pratique des plantes médicinales indigènes.

Camus. — Étude sur l'antagonisme de l'opium et de la belladone.

Trousseau et Pidoux. — Traité de Thérapeutique et de matière médicale.

Botkni.— Ueber die physiologische Wirchung des schwefelsauren Atropin's.

Rabuteau. — Traité élém. de Pharmacologie et de thérapeutique.

Bouchardat.— Action toxique de l'atropine. (Soc. de Biol., 1849. Annuaire de Thérapeutique.)

Hufeland et Simerling. — Journal de Hufeland, juillet 1830.

Paulier. — Manuel de Thérapeutique et de matière médicale.

Journaux. Union médicale. Semaine médicale, etc.

Samuel. — Des injections sous-cutanées dans le choléra. (Deutsche med. Woch., n° 46, 1883.)

Michel. — Traitement du choléra par les injections sous-cutanées. (Deutsche med. Woch., n° 39, 1883.)

Hayem. — Leçons sur le traitement du choléra, juillet 1884.

Luton. — Sur le traitement du choléra au moyen des injections sous-cutanées des sels neutres. (Bull. gén. de Thérapeutique, août 1884.)

Lereboullet. — Du traitement du choléra. (Bull. gén. de Thérap., septembre-octobre 1884.)

Cunéo. — Sur le traitement du choléra dans les hôpitaux de la Marine à Toulon, par le Dr Cunéo, médecin en chef de la marine. (Bull. gén. de Thérap., juillet 1884.)

Desprès. — Du traitement rationnel de la période aiguë du choléra asiatique et de ses résultats dans les épidémies, in-8°, 1884.

RICKLIN. — Revue de Thérapeutique sur le traitement du choléra. (Gaz. méd. de Paris, nos 47, 48, 49, novembre, décembre 1884.)

DESPRÈS. — Emploi de la belladone à dose toxique dans certaines formes de choléra, par Desprès, chirurgien de Bicêtre. Note recueillie par Chalvet, interne du service. (Gaz. des Hôp., octobre 1859. Bull. gén. de Thérap., 1859.)

DESNOS. — Traitement curatif du choléra asiatique, chap. des Injections hypodermiques, art. Choléra. Dict. Jaccoud, 1866.

GUBLER. — Traitement du choléra. (Bull. gén. de Thérap., 1866.)

FONSSAGRIVES. — Traité de Thérapeutique appliquée, basée sur les indications. Paris, 1880.

GRASSET. — Émétine et atropine. Action isolée et comparée de ces deux substances sur la fréquence des battements cardiaques chez la grenouille. Étude expérimentale. Montpellier, 1881.

NOTHNAGEL et ROSSBACH. — Nouv. élém. de Mat. méd. et de Thérap., trad. Alquier, 1880, pag. 616.

PÉCHOLIER. — Sur l'emploi des remèdes violents dans le traitement du choléra. (Gaz. hebd. des Sciences médic. de Montpellier, août 1884, n° 33.)

JOUSSET DE BELLESME. — Pharmacologie des injections sous-cutanées, in-8°. Paris, 1866.

FONSSAGRIVES. — De la colique sèche des pays chauds traitée par la belladone. (Arch. gén. de Méd. Paris, 1852.)

COURTY. — De la narcotisation localisée, pratiquée à l'aide des injections de sulfate d'atropine. In Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, tom. XLIX, pag. 666, 1859.

RICHARD. — Injections sous-cutanées de sulfate d'atropine. (Gaz. heb. Paris, 1860, pag. 275.)

GAUDRY. — Des injections médicamenteuses et plus spécialement du sulfate d'atropine. (Thèse Paris, 1881, n° 100.)

Vu :
Le Président-Censeur,
LANNEGRACE.

Vu, bon à imprimer,
Le Doyen,
J. BENOIT.

Permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie.
G. CHANCEL.

SERMENT.

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés. et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!